



関西学院大学リポジトリ

Kwansei Gakuin University Repository

## PRDM14 転写抑制複合体による動的エピゲノム制御機構の解明

著者	山本 真容子
発行年	2017
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10236/00027164">http://hdl.handle.net/10236/00027164</a>

## PRDM14 転写抑制複合体による

### 動的エピゲノム制御機構の解明

関西学院大学大学院理工学研究科

生命科学専攻関研究室 山本真容子

我々の身体を構成する細胞は体細胞と生殖細胞に大別される。体細胞は個体の死と共に死滅するのに対し、生殖細胞は受精を経て次世代に遺伝情報を伝達することで生命の連続性を維持する唯一の細胞である。この生殖細胞の形成機構の基礎的な知見を蓄積することにより、日本の少子化の一因である「不妊」の治療への貢献を最終的な目的として、精子や卵の元となる始原生殖細胞の形成機構の解明を目指して研究を進めている。我々は始原生殖細胞特異的に発現する PRDM14 に着目し、ES 細胞から分化誘導したエピブラス様細胞に Prdm14 を発現させると短期間で均一に ES 細胞への脱分化を誘導することを見出した。この脱分化過程では、多能性関連遺伝子群の発現誘導及び DNA メチル化酵素、分化関連遺伝子群の発現抑制が起きる。PRDM14 が転写の活性化と抑制という異なる機能を持つことから、複合体のパートナーを切り替えることで機能の切り替えを行う可能性を考えた。現在は、本研究室での LC/MS 解析によって複合体構成成分として同定された候補因子を対象に PRDM14 による転写抑制機能への関与を検証することで、PRDM14 転写抑制複合体の機能の明確化を目指している。本研究においては PRDM14 の複合体解析で同定された転写抑制仲介因子 CTBP2 に着目した。Prdm14 の発現に伴う遺伝子発現変化をモニター可能な誘導性 Prdm14 発現 Ctbpl/2 欠損マウス ES 細胞を樹立して解析に用いることで、PRDM14 の転写制御及び多能性維持における CTBP2 の関与を検討した。その結果、Ctbpl/2 欠損 ES 細胞においては PRDM14 転写抑制標的遺伝子である Dnmt3b の転写抑制が RNA 及びタンパク質レベルで減弱化することが示され、PRDM14 による Dnmt3b の抑制機構に CTBP1/2 が関与していることが示唆された。また、これまでの報告をもとに PRDM14 と相互作用してヒストン修飾を介して転写抑制に機能することが知られるポリコーム PRC2 複合体の関与の可能性を考え、PRDM14/CTBP/PRC2 複合体の転写抑制様式を明らかにすることを試みた。その結果、Dnmt3b 遺伝子はプロモーター領域に PRDM14、CTBP2、PRC2 複合体が結合し、PRC2 複合体によってヒストンに抑制マークである H3K27me3 の修飾が加えられることで転写抑制が引き起こされている可能性が示唆された。これに加え、分化の促進に働く MEK1/2 及び多能性関連遺伝子の発現を抑制する GSK-3 $\beta$  に対する阻害剤 (2i) を添加して安定的に未分化状態での増殖を維持できる基底状態培養条件で Ctbpl/2 欠損 ES 細胞を長期培養すると細胞が死

減する表現系を観察し、基底状態 ES 細胞の維持における CTBP1/2 の機能が存在する可能性を示唆した。